急性钙通道阻滞剂中毒的临床特征研究

李辉，任珍，郭治国. 急性钙通道阻滞剂中毒的临床特征研究［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0798

李辉，任珍，郭治国*

100191 北京市，北京大学第三医院急诊科 * 通信作者：郭治国，副主任医师；E-mail：applevict@163.com

【摘要】 **背景** 钙通道阻滞剂（CCBs）是我国最常用的一类降压药物，严重 CCBs 中毒死亡率高，但目前关于其临床特征的相关报道少。**目的** 通过总结 11 例急性 CCBs 中毒患者的临床表现及诊疗结果，分析急性 CCBs 中毒的临床特点以及血液净化治疗的价值。 **方法** 本文回顾性分析了 2019 年 1 月—2022 年 6 月因 CCBs 急性中毒就诊于北京大学第三医院急诊科的 11 例患者的临床表现、评分、治疗经过及预后。**结果** 11 例 CCBs 急性中毒患者中女 3 例，男 8 例；平均年龄（39.82±18.01）岁；服药至就诊的中位间隔时间为 2.25（6.58）h；来诊时主要临床表现为休克 9 例（81.8%），恶心、呕吐 5 例（45.5%），头晕 4 例（36.4%），乏力 3 例（27.3%），心率增快 3 例（27.3%），心率减慢 2 例（18.2%），晕厥 1 例（9.1%），昏睡 1 例（9.1%）。绝大多数（91%)患者到达急诊时神志清楚（GCS 15 分）。除了常规治疗，其中 6 例患者接受了血液净化治疗，包括血液灌流联合血浆置换和 CVVH 2 例、血液灌流联合 CVVH 2 例、单独血液灌流 2 例。此 6 例中 4 例患者接受体外膜肺氧合（ECMO）治疗。接受首次血液净化治疗后复查 CCBs 血药浓度均有下降，硝苯地平下降比例（40.00%-63.64%）高于氨氯地平和维拉帕米(9.09%-26.67%)。11 例患者出院时存活率为 81.8%，入院 24 小时 APACHE II 评分中位分数为 10（25）分。入院时 PSS 评分中位分数为 3（1）分。入院 PSS 评分为 3 分的 8 例患者中死亡 2 例（2/8,25%）而入院时 APACHE II 评分≥15 的 5 例患者死亡 2 例（2/5,40%）。**结论** 发生休克早期神志清楚是急性 CCBs 中毒较常见表现。在降低血药浓度方面，血液灌流在急性硝苯地平中毒中的作用可能优于在急性氨氯地平和维拉帕米中毒中的作用。APACHE II 评分在预测 CCBs 急性中毒的死亡预后方面可能优于 PSS 评分。

【关键词】 钙通道阻滞剂；中毒；血药浓度；血液净化；临床评分

Clinical Study of Characteristics of Acute Poisoning Caused by Calcium Channel Blockers

LI Hui，REN Zhen，GUO Zhiguo*

Emergency Department，Peking University Third Hospital，Beijing 100191，China

*Corresponding author:GUO Zhiguo，Associate chief physician；E-mail：applevict@163.com

【Abstract】 **Background** Calcium channel blockers (CCBs) are the most commonly used antihypertensive drugs in China. Severe CCBs poisoning have a high mortality rate, but there are few reports about its clinical characteristics at present. **Objective** To analyze the clinical characteristics of acute CCBs poisoning and the value of blood purification treatment by summarizing the clinical manifestations, diagnosis and treatment results of 11 patients with acute CCBs poisoning. **Methods** The clinical manifestations, scores, treatment process and prognosis of 11 patients who were hospitalized in the emergency department of Peking University Third Hospital due to acute poisoning of CCBs from January 2019 to June 2022 were analyzed retrospectively. **Results** There were 3 female patients and 8 male patients with an average age of（39.8±18）years. The duration from taking medication to consultation was 2.25（6.58）hours. The main clinical manifestations were shock (9 cases, 81.8%), nausea with vomiting (5 cases, 45.5%), dizziness (4 cases, 36.4%), fatigue (3 cases, 27.3%), tachycardia (3 cases, 27.3%), bradycardia (2 cases, 18.2%), syncope (1 case, 9.1%) and lethargy (1 case 9.1%). The vast majority (91%) of patients were conscious （GCS15）when arrived at the ED. In addition to routine treatment, 6 patients received blood purification treatment. Among the 6 patients, 2 patients received hemoperfusion, plasma exchange and CVVH, 2 patients received hemoperfusion and CVVH, while 2 patients received hemoperfusion only. Among the 6 patients, 4 patients also received extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). After receiving the first blood purification treatment, the blood concentration of CCBs decreased, and the decreasing proportion of nifedipine (40.00% - 63.64%) was higher than that of amlodipine and verapamil (9.09% - 26.67%). The survival rate of 11 patients at discharge was

81.8%, and the median score of APACHE II score at admission was 10 (25). The median PSS score at admission was 3 (1). Among the 8 patients whose PSS score was 3, 2 died (2/8,25%). Five patients with APACHE II score ≥ 15 at admission died in 2 cases (2/5,40%). **Conclusion** Conscious in the early stage of shock is a common manifestation of acute CCBs poisoning. The effect of hemoperfusion in acute nifedipine poisoning may be superior to that in acute amlodipine and verapamil poisoning in reducing blood concentration. APACHE II score may be better than PSS score in predicting the death prognosis of acute poisoning of CCBs.

【Key words】 Calcium channel blockers; Poisoning; Blood concentration; Blood purification; Clinical score

钙通道阻滞剂(calcium channel blockers，CCBs) 又称钙拮抗剂，主要是通过阻断心肌和血管平滑肌细胞膜上的钙离子通道，抑制细胞外钙离子内流，使细胞内钙离子水平降低而引起心血管等组织器官功能改变的药物，是临床上最常用的一类降压药物。钙通道阻滞剂分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类两种，其中，二氢吡啶类的典型代表药有硝苯地平、氨氯地平等，非二氢吡啶类典型代表药物有地尔硫卓、维拉帕米等。据调查我国 18 岁及以上人群高血压粗患病率为 27.9%，加权患病率为 23.2%[1]，据此推算，约每 4 个成人中就有一个是高血压患者，高血压总患病人数达 2.44 亿[2]。而我国基层医疗卫生机构使用 CCBs 的处方和用药频数在降压药物中是最多的[3]。此外，CCBs 还可用于冠状动脉性疾病和特定的心律失常。CCBs 严重中毒死亡率高，2019 年美国中毒控制中心报道因中毒导致死亡的病例中 CCBs 中毒占 4.62%[4]，而 2020 年报道比例增加至 6.4%[5]，有上升趋势。但目前国际和国内对于 CCBs 急性中毒的临床文献报道少，且多为个案报道，本文回顾性的分析北京大学第三医院从 2019 年 1 月至 2022 年 6 月间连续收治的 11 例急性钙通道阻滞剂中毒的病例，深入探讨钙通道阻滞剂急性中毒的临床表现、治疗措施及预后，为临床医师救治此类患者提供参考。

1. 对象和方法

1.1 研究对象：选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月北京大学第三医院急诊科连续收治的急性钙通道阻滞剂中毒的患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄≥16 岁；（2）有明确的短期内（48 小时内）过量服用钙通道阻滞剂病史或血药浓度提示钙通道阻滞剂超出正常治疗剂量范围；（3）有钙通道阻滞剂中毒的临床表现。排除标准：（1）怀疑有钙通道阻滞剂过量服用史，但血药浓度检测阴性；（2）有低血压、心率慢等相似临床表现，但血药浓度检测阴性。

1.2 资料收集：利用北京大学第三医院电子病历系统收集患者的相关资料，包括性别，年龄，既往史，中毒原因和剂量，临床表现；收集临床生命体征，血常规、肝功、肾功、心肌酶、电解质、葡萄糖、凝血功能、NT-pro BNP 及肌钙蛋白 I、降钙素原、血气分析、初始及血液净化治疗后的血药浓度等实验室指标；收集超声心动图、头颅 CT、胸部 X 线、心电图等检查结果；收集主要治疗方法如洗胃、应用血管活性药物、心肺复苏、血液净化治疗、器官功能支持治疗如呼吸机和体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation， ECMO）等；收集住院持续时间和出院时存活率。采取格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale， GCS）评估患者意识状况，采取急性生理及慢性健康状况评分 II（acute physiology and chronic health evaluation II， APACHE II ）及中毒严重度评分（poisoning severity score，PSS）进行病情评估，采取格拉斯哥-匹兹堡脑功能表现分级（cerebral performance category， CPC）评估心肺复苏后患者出院时神经功能预后情况。

1.3 统计学方法：采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数±标准差表示，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）表示；计数资料以频数和百分数表示。

2. 结果

2.1 患者基本资料 共纳入 11 例钙通道阻滞剂急性中毒患者，编号为 1-11（下列各表中患者序号对应关系一致），其中男 8 例，女 3 例，年龄 19-74 岁，平均年龄（39.82±18.01）岁。其中 6 例有高血压病史，平素服用钙通道阻滞剂药物，5 例有精神疾病史，3 例有糖尿病，2 例有陈旧脑梗病史，1 例有肾病综合征病史，1 例有冠心病，1 例有缺铁性贫血，具体见表 1。

表 1 患者基本资料

Table1 Demographic characteristics of patients

序号	性别	年龄（岁）	既往史						
			精神疾患	高血压	糖尿病	冠心病	陈旧脑梗	肾病综合征	缺铁性贫血
1	男	29	+	–	–	–	–	–	–
2	女	26	–	–	–	–	–	–	–
3	男	39	–	+	+	–	–	–	–
4	男	56	+	+	–	–	–	–	–
5	男	64	+	+	+	+	+	–	–
6	男	74	–	+	+	–	+	–	–
7	男	39	–	+	–	–	–	–	–
8	女	26	–	–	–	–	–	–	–

9	男	23	-	-	-	-	-	+	-
10	女	43	+	+	-	-	-	-	+
11	男	19	+	-	-	-	-	-	-

注：+表示存在，-表示不存在

2.2　临床特征

2.2.1　服药情况与药物浓度　11 例中的 9 例为故意过量服药，1 例为非故意误服，1 例为非故意正常服药过程中出现中毒。所有病例中 8 例同时服用多种药物。除了 1 例为正常服药不能明确过量时间以外，其他过量服药到就诊间隔时间为 0.5-10 小时，中位时间为 2.25（6.58）小时。所有人均在就诊时完成了血药浓度检测，具体结果见表 2。

表 2　患者服药剂量与最高血药浓度

Table2　The oral dose and maximum plasma concentration of patients

序号	服药类型	服药剂量	同服药物或物质	过量服药至就诊间隔时间（h）	超量药物血药浓度
1	自服	苯磺酸左氨氯地平（2.5mg）700 片	无	9.33	氨氯地平 890ng/ml
2	自服	苯磺酸左氨氯地平（2.5mg）35 片， 缬沙坦氨氯地平（80mg/5mg）28 片	盐酸地芬尼多（25mg）30 片， 卡托普利（12.5mg）30-40 片 茶苯海明（25mg）20 片， 白酒 250ml	6.5	氨氯地平 219.7ng/ml 缬沙坦 43.7ug/ml 地芬尼多 3.1ug/ml 苯海拉明 2.7ug/ml 卡托普利 0.5ug/ml
3	处方剂量	氨氯地平阿托伐他汀（5mg/20mg）共 4 片	氯沙坦氢氯噻嗪（50mg/12.5mg）4 片 阿罗洛尔（10mg）2 片 红酒 150ml	不能明确	氨氯地平 26.9ng/ml 氯沙坦 23.6ng/ml 阿托伐他汀 32.5ng/ml 阿罗洛尔 33.5ng/ml 乙醇 146.6ug/ml
4	自服	苯磺酸氨氯地平（5mg）4 片 苯磺酸左氨氯地平（2.5mg）2 片	奥美沙坦（20mg）2 片	1	氨氯地平 35.7ng/ml
5	自服	苯磺酸左氨氯地平（具体剂型不详）24 片	佐匹克隆，剂型剂量不详	7	氨氯地平 61ng/ml 佐匹克隆 0.6ug/ml 美托洛尔 1.2ug/ml
6	误服	硝苯地平控释片（30mg）7 片	无	1	硝苯地平 0.2ug/ml
7	自服	硝苯地平控释片（具体剂型不详）100 片 非洛地平（具体剂型不详）100 片 马来酸左旋氨氯地平（具体剂型不详）20 片	阿卡波糖（具体剂型不详）100 片	10	氨氯地平 39ng/ml 奥美沙坦 0.8ug/ml 比索洛尔 0.2ug/ml 二甲双胍 5.4ug/ml
8	自服	贝尼地平（8mg）80 片	无	0.5	贝尼地平 108ng/ml
9	自服	硝苯地平缓释片（20mg）60 片 苯磺酸氨氯地平（5mg）10 片	地高辛（0.25mg）100 片 卡托普利（12.5mg）200 片	3	硝苯地平 1.1ug/ml 地高辛 74ng/ml 卡托普利 1.4ug/ml
10	自服	维拉帕米（具体剂型不详）100 片	美托洛尔（具体剂型不详）200 片	1.5	维拉帕米 1.5ug/ml 美托洛尔 1.25ug/ml
11	自服	硝苯地平（10mg）200 片	艾司唑仑（具体剂型不详），唑吡坦（具体剂型不详）共 20 余片，皮下注射门冬胰岛素约 180u	1	硝苯地平 4.8ug/ml 唑吡坦 1.3ug/ml 艾司唑仑 0.3ug/ml

2.2.2　临床表现　11 例患者的来诊时主要临床表现为休克 9 例（81.8%），恶心、呕吐 5 例（45.5%），头晕 4 例（36.4%），乏力 3 例（27.3%），心率增快 3 例（27.3%），心率减慢 2 例（18.2%），晕厥 1 例（9.1%），昏睡 1 例（9.1%）。休克定义为：收缩压<90mmHg，平均动脉压<65mmHg,或需要≥2 种血管升压药[6]。来诊时血压正常的 2 例患者（4 号和 6 号）在院留观期间也发生了血压降低，收缩压下降超过 30%。具体临床表现见表 3。

表 3　患者来诊时主要临床表现

Table3　Clinical manifestations of patients on arrival

序号	临床表现							
	休克	恶心呕吐	头晕	乏力	心率增快	心率减慢	晕厥	昏睡
1	+	-	-	-	+	-	-	-
2	+	+	+	+	-	-	-	-
3	+	-	+	-	-	-	+	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	-	-	+	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	+	-	+	-	-
8	+	+	-	-	+	-	-	-
9	+	+	+	-	-	-	-	-
10	+	+	-	-	-	+	-	+
11	+	-	-	-	+	-	-	-

注：+表示存在，-表示不存在

2.3　实验室检查　11 例患者来诊时的首次化验检查，8 例均出现白细胞升高，以中性粒细胞升高为主，8 例乳酸水平升高，5 例发生了高血糖，3 例发生了急性肾功能不全，2 例发生了代谢性酸中毒，2 例肌钙蛋白升高。具体见表 4。

表 4　患者来诊时化验异常

Table4　The abnormal results of patient’s first test

序号	白细胞升高	乳酸升高	高血糖	急性肾功能不全	代谢性酸中毒	肌钙蛋白升高
1	+	+	+	+	+	-
2	+	+	-	-	-	-
3	+	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-	-
5	+	-	+	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	+	+	-	+	+	-
8	-	+	+	-	-	-
9	+	-	-	+	-	+
10	-	+	+	-	-	+
11	+	+	-	-	-	-

注：+表示存在，-表示不存在

表现为难治性休克 2 例患者（1 号和 10 号）及更为危重的心脏骤停（cardiac arrest，CA）2 例患者（7 号和 9 号）住院期间发生多器官功能受损，包括白细胞升高，血小板减低，肾功不全，肝功不全，心肌损伤,肌酸激酶水平明显升高，血糖升高，代谢性酸中毒，胰腺损伤，凝血功能异常，具体见表 5。

表 5　多器官功能受损患者主要化验指标

Table5　Main laboratory results of patients with multiple organ dysfunction

化验		1 号	7 号	9 号	10 号
白细胞（$\times 10^9$/L）	来诊	29.9	19.31	17.19	8.9
	最差	29.9	19.31	35.49	30.14
血小板（$\times 10^9$/L）	来诊	199	485	539	333
	最差	48	63	103	85
肌酐(μmol/L)	来诊	251	426	158	83
	最差	364	426	259	233
谷丙转氨酶（U/L）	来诊	25	24	10	67
	最差	250	5350	323	71
谷草转氨酶（U/L）	来诊	33	28	23	61
	最差	850	10480	548	110
总胆红素(μmol/L)	来诊	8.8	9.4	15.5	10.4
	最差	22.4	87.9	46.8	44.2

肌钙蛋白 I（ng/ml）	来诊	＜0.01	＜0.01	3.2	0.024
	最差	3.2	12	19	0.032
肌酸激酶（U/L）	来诊	43	55	167	34
	最差	＞16000	13934	24101	2242
葡萄糖（mmol/L）	来诊	15.4	5.6	8.1	24
	最差	36.1	34.3	19.5	24
PH 值	来诊	7.32	7.05	7.53	7.48
	最差	7.06	6.8	7.07	7.23
脂肪酶（U/L）	来诊	136	343	62	80
	最差	＞2000	＞2000	929	431
淀粉酶（U/L）	来诊	89	70	135	57
	最差	642	559	276	351
凝血酶原时间（s）	来诊	11.3	14.3	10.9	14.9
	最差	12.9	未再测	15	15.4
凝血酶原活动度（%）	来诊	88	65	96	61
	最差	67	未再测	51	59
活化部分凝血活酶（s）	来诊	26.6	31.6	34.5	100.7
	最差	182.3	未再测	62.8	206.4
纤维蛋白降解产物（μg/ml）	来诊	＜2.5	＜2.5	＜2.5	23.4
	最差	6.1	未再测	42.1	33.4
D 二聚体（μg/ml）	来诊	＜0.15	0.21	＜0.15	3.62
	最差	0.69	未再测	5.34	3.62

2.4 治疗措施

2.4.1 主要治疗措施 11 例患者中除 3 号外均接受洗胃治疗，其中 1 号、5 号首诊为外院，接受洗胃治疗后转来；7 号虽然来诊时已超过 6 小时，但因为其服药量过大，仍接受了洗胃治疗。3 例使用活性炭，2 例进行导泻，所有患者均接受补液治疗，其中 8 例患者需要血管活性药物升压治疗，8 例使用钙剂，8 例使用高剂量胰岛素葡萄糖，6 例使用脂肪乳，2 例因心动过缓使用阿托品，1 例使用临时起搏，3 例接受心肺复苏（其中 1 号为 ECMO 后发生 CA 行 CPR，7 号发生 CA 时心律为心脏停搏，行体外心肺复苏术（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation，ECPR）后恢复自主循环，9 号发生 CA 时心律为室颤，经过 ECPR、血液净化治疗后恢复自主循环），4 例使用 ECMO（其中 1 号和 10 号因难治性休克接受 ECMO 治疗；7 号和 9 号接受 ECPR 治疗），5 例使用气管插管机械通气，6 例接受血液净化治疗，具体见表 6。

表 6 患者接受的治疗措施

Table6 Therapeutic measures of patients

序号	洗胃	活性炭	导泻	补液	升压药	钙剂	高剂量胰岛素	脂肪乳	阿托品	临时起搏	心肺复苏	气管插管	ECMO	血液净化
1	+*	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
2	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
3	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+*	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
8	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
11	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+

注：+表示使用，-表示未使用。*，院外。

2.4.2 血液净化治疗及血药浓度变化 6 例接受血液净化治疗的患者中，全部接受血液灌流（治疗时间每次 2-3 小时，肝素抗凝，每两次间隔时间根据病情选择 8 小时、12 小时或 24 小时）治疗，1 号和 10 号还接受血浆置换（治疗剂量每次 2000ml）治疗，其中 1 号、7 号、9 号、10 号因急性肾功能不全接受连续性静脉-静脉血液滤过（continuous veno-venous hemofiltration，CVVH）治疗（每次治疗时间 5-17h），具体见表 7。接受首次灌流和血浆置换后复查钙通道阻滞剂血药浓度均有下降，具体见表 8。

表 7 血液净化方式及次数

Table7 Methods and times of blood purification

序号	血液灌流	CVVH	血液灌流+CVVH	血浆置换
1	1	2	2	3
2	7	-	-	-
7	2	3	2	-
9	3	6	-	-
10	6	8	-	1
11	3	-	-	-

注：-表示未使用

血液灌流+CVVH 代表血液灌流器与血滤滤器串联，治疗同时开始，血液灌流结束后继续 CVVH

表 8 首次血液净化治疗前后血药浓度变化

Table8 The plasma concentration of patients before and after the first blood purification

序号	血液灌流前	血液灌流后	下降比例	血浆置换前	血浆置换后	下降比例
1	氨氯地平 890ng/ml	氨氯地平 785ng/ml	11.8%	氨氯地平 785ng/ml	氨氯地平 658ng/ml	16.18%
2	氨氯地平 219.7ng/ml	氨氯地平 198.9ng/ml	9.47%	-	-	-
7	氨氯地平 39ng/ml	氨氯地平 31ng/ml	20.51%	-	-	-
	硝苯地平 0.1ug/ml	硝苯地平 0.06ug/ml	40%			
9	硝苯地平 1.1ug/ml	硝苯地平 0.4ug/ml	63.64%	-	-	-
10	维拉帕米 1.5ug/ml	维拉帕米 1.1ug/ml	26.67%	维拉帕米 1.1ug/ml	维拉帕米 1.0ug/ml	9.09%
11	硝苯地平 4.8ug/ml	硝苯地平 1.8ug/ml	62.5%	-	-	-

注：首次血液灌流或血浆置换均未与 CVVH 同时进行

2.5 预后 11 例患者经治疗后 9 例存活，出院时存活率为 81.8%，9 例存活病例出院时 GCS 评分均为 15 分。3 例心肺复苏患者，其中 2 例死亡（1 号和 7 号），CPC 为 5 级；1 例存活（9 号），出院时 CPC 为 1 级，仅因 ECMO 治疗遗留周围神经损伤。11 例患者入院 24 小时 APACHE II 评分为 5-43 分，中位分数为 10（25）分。入院时 PSS 评分为 1-3 分，中位分数为 3（1）分。住院天数为 1-32 天，中位住院时间为 4（4）天。具体见表 9。

表 9 患者入院时评分及住院天数，预后

Table 9 The clinical score，hospitalization days and prognosis of patients

序号	入院 APACHE II 评分	入院 PSS 评分	出院 PSS 评分	入院 GCS 评分	出院 GCS 评分	住院天数（d）	出院时是否存活	入院到血流动力学稳定时间（h）
1	27	3	4	15	-	4	死亡	-
2	8	3	3	15	15	6	存活	92
3	5	2	2	15	15	1	存活	1
4	5	1	1	15	15	1	存活	-
5	9	3	3	15	15	7	存活	5
6	10	1	1	15	15	3	存活	-
7	43	3	4	15	-	3	死亡	-
8	7	3	3	15	15	4	存活	47
9	37	3	3	15	15	32	存活	50
10	32	3	3	9	15	20	存活	117
11	18	3	3	15	15	4	存活	97

3 讨论

我们的结果显示，钙通道阻滞剂急性中毒在成人以中年为主，以男性为主，途径均为经口摄入（11/11,100%），大多数（8/11,73%）为故意自服。有来自欧洲的报道显示 CCBs 中毒暴露中成人（18-65 岁）占 48%，50%为故意应用[7]，而我们发现所占比例更高。因其应用人群广泛且较易获得，故中毒事件不仅可以发生在既往有精神疾病史和因高血压服用此类药物的患者，亦可见于既往体健的年轻人。

本研究病例以多种药物的混合中毒为主(8/11,73%)，同服药物多以心血管药物为主。这使得病情变得更加复杂和严重。急性中毒病例最多见的 CCBs 是氨氯地平，其次为硝苯地平。死亡的 2 例患者中 1 例为氨氯地平中毒，1 例为氨氯地平和硝苯地平混合中毒。2020 年美国毒物控制中心数据显示致死病例暴露物质排名中 CCBs 居第 6 位，其中氨氯地平最多见，其他还包括维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平等[5]。

本研究病例来诊时的临床表现主要以休克为主（8/11,73%），绝大多数需要血管活性药物，甚至顽固的难治性

休克需要 ECMO 支持。值得注意的是，虽然大多数患者来诊时已表现为休克状态，但除了维拉帕米联合美托洛尔中毒的 1 例患者来诊时有意识障碍（GCS 9 分），绝大多数 CCBs 中毒患者（10/11,91%)来诊时神志保持清醒状态（GCS 15 分）。这种早期相对“稳定”的意识状态，可能麻痹临床医生对疾病严重程度的判断，特别是在工作繁忙环境下，值得引起重视。同时我们也注意到入院时大多数患者（8/11,73%）已出现血乳酸水平的升高，而血乳酸水平反映了组织、细胞的灌注不足及氧代谢障碍。CCBs 中毒引起的心血管毒性表现是其药理作用所决定的。在治疗剂量下，二氢吡啶优先阻断血管平滑肌中的钙通道，可能导致反射性交感神经激活所致心动过速，而非二氢吡啶类药物阻断心肌细胞的钙通道，抑制窦房结和房室结组织的作用。一般情况下，非二氢吡啶类 CCBs 中毒可引起严重的低血压和心动过缓，并导致心脏传导系统出现传导障碍[8-9]。而二氢吡啶类 CCBs 过量服用后易产生明显的低血压并伴反射性心动过速[10]。在二氢吡啶中毒的情况下，继发于选择性丧失的心动过缓的病例亦有报道[11]。CCBs 中毒早期相对“稳定”的意识状态，推测可能与钙通道拮抗剂对中枢神经系统的脑保护作用有关，但 CCBs 的脑保护机制目前尚不明确。已有的研究发现，局部脑血液循环障碍所导致脑梗死涉及多种相关的病理生理级联反应，包括钙超载，兴奋性氨基酸毒性，自由基损伤，一氧化氮 (NO)及炎症反应等，最终导致凋亡调控基因的激活及神经细胞的死亡[12]。在整个病理过程中，钙离子通过各种钙离子通道进入神经细胞内，在导致神经组织损伤过程中具有特别重要的意义，当细胞内钙超载时，细胞内的各种降解酶被激活，导致细胞膜、骨架蛋白及核酸等重要结构解体，同时还可通过刺激自由基产生增加，加速细胞依赖 Ca^{2+}性 ATP 酶的分解耗竭等导致神经细胞死亡，加重缺血性脑损害[13-14]。钙通道阻滞剂可以作为一种治疗手段，通过阻止病理情况下的钙超载而保护神经细胞。有动物实验和临床研究证实二氢吡啶类钙通道阻滞剂乐卡地平、尼卡地平能起到保护脑细胞的作用[15,16]。亦有动物实验表明，在大鼠急性脑缺血再灌注损伤模型中，氨氯地平能通过血脑屏障起到保护脑细胞的作用，能使脑缺血再灌注期间的脑自由基生成减少，脑水肿减轻[17]，在局灶性脑缺血小鼠的模型中，使用左旋氨氯地平可能有助于减少缺血性脑梗死体积[18]。

对于治疗 CCBs 中毒，相关共识推荐一线治疗方案为补液、钙剂、血管活性药物、大剂量胰岛素，对于难治性患者推荐静脉脂肪乳剂治疗。在难治性休克，围心脏停止期抢救治疗中强调了大剂量胰岛素、静脉脂肪乳和 V-A ECMO 治疗，对于心动过缓和传导阻滞的患者推荐阿托品，难治性患者推荐起搏治疗[19]。本研究病例根据病情严重程度不同，选择应用了共识所提及的所有治疗方法。其中 1 例使用临时起搏，3 例接受心肺复苏，4 例使用 ECMO，5 例使用气管插管机械通气，6 例接受血液净化治疗。血液净化治疗急性重症中毒是一种安全、有效的治疗方式[20]，国内及国外均有个案报道在大量 CCBs 严重中毒患者中，使用血浆置换治疗取得较好临床疗效[21,22]。但由于 CCBs 的表观分布容积大，内在性清除率高（氨氯地平蛋白结合率 98%，表观分布容积为 20-25L/kg，内在性清除率为 300-450ml/min；硝苯地平蛋白结合率 90-95%，表观分布容积为 1-2L/kg，内在性清除率为 400-600ml/min；地尔硫卓蛋白结合率 80%，表观分布容积为 3-6L/kg，内在性清除率为 600-800ml/min；维拉帕米蛋白结合率 85-90%，表观分布容积为 2.5-5L/kg，内在性清除率为 600-1000ml/min），“中毒体外治疗工作组”目前尚不建议使用体外方法来加强严重中毒患者对氨氯地平、地尔硫卓和维拉帕米的清除[23]。但必须指出的是，以上参数是在正常生理状态下获得，在中毒状态下特别是合并循环衰竭、脏器灌注不足、肝肾功能不全的病理状态下会明显不同，此时的内在性清除率会大幅下降，因此，外源性清除手段显得更加重要。根据我们的观察，硝苯地平血药浓度在血液灌流后下降比例高于氨氯地平和维拉帕米，为 40%-63.64%，提示临床在急性硝苯地平严重中毒时可考虑血液灌流作为清除手段，国内亦有大量硝苯地平中毒经过积极的血液灌流治疗后恢复良好的报道[24]。我们的研究也发现此类药物急性中毒多以混合药物中毒为主，多种药物可能与 CCBs 有协同作用，增强中毒效应。相对于 CCBs，其他药物血液净化后的下降比例较高，如 2 号患者缬沙坦血液灌流后下降比例为 43.7%，地芬尼多血液灌流后下降 58.06%，7 号患者二甲双胍血液灌流后下降 51.85%，美托洛尔下降 50%，9 号患者卡托普利血液灌流后下降 78.57%，地高辛为 62.07%，10 号患者美托洛尔血液灌流后下降 52%，血浆置换后下降 66.67%。提示临床上如果 CCBs 与其他药物混合中毒时，特别是中毒药物剂量大时，利用血液灌流或血浆置换促进药物清除的方法仍值得尝试。同时我们观察到，血液灌流相对于血浆置换，对血药浓度影响相差不大，但血液灌流在临床上更易获得，无需大量血浆，操作相对简单，有着不容忽视的优势。

我们对 CCBs 中毒入院早期进行了 PSS 和 APACHEII 评分发现，APACHE II 评分在预测 CCBs 急性中毒的死亡预后方面可能优于 PSS 评分。入院 PSS 评分为 3 分（重度）的 8 例患者中死亡 2 例（2/8,25%）而入院时 APACHE II 评分≥15 的 5 例患者死亡 2 例（2/5,40%）。有研究比较了 PSS、APACHE II、SAPS11、SOFA4 种评分系统在急性中毒预后评估中的价值，认为 APACHEII 评分对预后的评估能力及准确率优于其他 3 种评分系统[25]，也有研究表明，在急性有机磷中毒死亡率预测方面，APACHE II 优于 PSS[26]，这与我们观察的结果一致。关于不同评分对 CCBs 中毒预后的预测价值还需要更大样本的临床前瞻性研究加以证实。

总之，休克为 CCBs 中毒最为突出的临床表现。CCBs 对心血管系统和循环有抑制作用，在严重病例有发生顽固的难治性心源性休克，循环崩溃，甚至心脏骤停风险。发生中毒早期患者神志清楚是 CCBs 中毒较常见表现，特别值得临床医师加以重视并加强对休克的甄别。硝苯地平血药浓度在血液灌流后下降比例高于氨氯地平和维拉帕米，提示临床在急性硝苯地平严重中毒时可考虑血液灌流作为清除手段。APACHE II 评分在预测 CCBs 急性中毒的死亡预后方面可能优于 PSS 评分。

本文无利益冲突。

参考文献

[1]Wang Z,Chen Z,Zhang L,et al.China Hypertension Survey Investigators.Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey,2012-2015[J]. Circulation,2018,137(22):2344-2356.
[2]赵冬.中国成人高血压流行病学现状[J].中国心血管杂志,2020,25(6):513-515.
[3]白京京,张伟丽,王璐,等.北京市基层医疗卫生机构降压药物使用情况及合理性分析[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(10):993-999.
[4]Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS):37th Annual Report [J] . Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(12) : 1360-1541.
[5]Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report[J]. Clin Toxicol (Phila), 2021,59(12):1282-1501.
[6]Weiner L,Mazzeffi MA,Hines EQ,et al.Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock:a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry[J]. Clin Toxicol (Phila),2020,58(7):705-710.
[7] Rietjens SJ,de Lange DW,Donker DW,et al. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning[J] .Neth J Med, 2016, 74(2): 60-67.[8] DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity [J] . Toxicol Rev, 2004, 23(4) : 223-238.
[9] Bartlett JW, Walker PL. Management of Calcium Channel Blocker Toxicity in the Pediatric Patient [J] . J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24(5): 378-389.
[10] Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem and nifedipine [J] . Drug Saf, 1991, 6(6):408-430.
[11]Ebihara T, Morita M, Kawada M, et al. Efficacy of isoproterenol for treating amlodipine overdose resulting in bradycardia.Acute Med Surg, 2017,4(3):353 - 357.
[12]Taoufik E, Probert L. Ischemic neuronal damage[J].Curr Pharm Des, 2008, 14(33): 3565-3573.
[13]Szydlowskaa K, Tymianskia M. Calcium, ischemia and excitotoxicity[J]. Cell Calcium ,2010, 47(2): 122-129.
[14]Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, et al. Neuron protection as a therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(14): 1317-1334.
[15]Gupta S,Sharma U,Jagannathan NR,et al.Neuroprotective effect of lercanidipine in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats[J]. Experimental Neurology, 2017, 288:25-37.
[16] Amenta F, Lanari A, Mignini F, et al. Nicardipine use in cerebrovascular disease: a review of controlled clinical studies[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2009, 283(1-2):219-223.
[17]赵力, 王晓冰, 朱彦, 等.大鼠急性脑缺血-再灌注损伤及氨氯地平保护作用的研究[J].高血压杂志, 1997, 5(A10):23-26.
[18]郭阳, 张培东, 谭盛.左旋氨氯地平对局灶性脑缺血小鼠模型脑梗死体积的影响[J].今日药学, 2014(1):4-6.
[19]St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL,et al . Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults[J]. Critical Care Medicine, 2017, 45(3):e306-e315.
[20] 吴彼得,陈珊莹,许向农,等. 系列血液净化治疗急性重症中毒的疗效观察[J]. 中国全科医学,2011, 14(20):2337-2339.
[21]Ramanathan K, Mohanty B, Tang S, et al. Extracorporeal therapy for amlodipine poisoning[J]. J Artif Organs,2020,23(2):183-186.
[22]何怀武,刘大为,柴文昭,等.血浆置换抢救难治重症氨氯地平过量中毒一例[J].中华医学杂志,2010,90(5):359-360.
[23]Wong A,Hoffman RS,Walsh SJ,et al.Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup[J].Clin Toxicol(Phila), 2021,59(5): 361-375.
[24]穆宇航,李星亮,逄利.硝苯地平中毒致麻痹性肠梗阻一例[J].中华劳动卫生职业病杂志, 2021,39(12):952-953.
[25]周榆然,胡系意,袁策,等.不同评分系统对急性中毒预后评估价值的比较[J].中华劳动卫生职业病杂志,2018,36(11):808-812.
[26]Peter JV,Thomas L,Graham PL, et al. Performance of clinical scoring systems in acute organophosphate poisoning[J]. Clinical Toxicology, 2013, 51(9):850-854.